



①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenl gungsschrift**
⑩ **DE 100 20 880 A 1**

⑤1 Int. Cl.7:
G 01 N 33/53
G 01 N 33/48

②1 Aktenzeichen: 100 20 880.0
②2 Anmeldetag: 28. 4. 2000
④3 Offenlegungstag: 13. 6. 2001

⑥6 Innere Priorität:
199 19 178. 6 28. 04. 1999

⑦1 Anmelder:
Pe Diagnostik GmbH, 09557 Flöha, DE

⑦4 Vertreter:
Seerig & Hübner, 09111 Chemnitz

⑦2 Erfinder:
Bitterlich, Norman, 09114 Chemnitz, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Verfahren zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste

⑤7 Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste zu entwickeln, das weniger kostenintensiv ist, ohne Strahlenbelastung der Patienten auskommt und dessen Zeitraum zur Aussage zum Wechselspiel von Knochenab- und Knochenaufbauprozessen verkürzt wird.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß auf elektronischen Speichermedien vorliegende Meßwerte von realen oder mathematisch simulierten Verlaufprozessen von Knochendichteverlusten, die die zeitliche Abhängigkeit von Laborparametern zur praktisch oder theoretisch bekannten klinischen Symptomatik widerspiegeln, als Referenzwerte über den Verlaufprozeß verwendet werden, daß über verbreitete Labortechnik aus Serum- oder aus Urinproben Meßwerte von Bonemarkern über Schritte der Probenaufbereitung, wie Versetzen mit Antikörpern, Inkubationsschritte, Trennverfahren, Einsetzen in Analysetechnik ermittelt werden, die mit dem Knochendichteverlust assoziieren und über eine Eingabemarke auf einen elektronischen Datenspeicher geschrieben werden, zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste verwendet werden.

DE 100 20 880 A 1

DE 100 20 880 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste.

Im Wechselspiel von Knochenab- und Knochenaufbauprozessen kann es zu überdurchschnittlichem Verlust von Knochensubstanz und -struktur kommen. Um diesen Verlust zu erfassen und signifikante Abweichungen von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten zu erkennen, werden im Allgemeinen Knochendichtemessungen (Osteodensitometrie) durchgeführt. Mit Methoden der Photonenabsorption bzw. der Computertomographie wird die Knochenmineraldichte an der Speiche (Radius), am Oberschenkelknochen (Femur) oder an der Lendenwirbelsäule (Vertebra lumbalis) gemessen. Unter der Annahme einer exponentiellen Entwicklung des Knochendichteschwundes kann aus Knochendichtewerten von mindestens drei Meßzeitpunkten die Verlustrate geschätzt werden. Die intraindividuellen Meßschwankungen betragen bis zu 5%. Um diese Störeinflüsse auf die Ergebnisermittlung gering zu halten, sind die Abstände der Meßzeitpunkte so groß zu wählen, daß Veränderungen in der Knochendichte ausreichend nachweisbar sind. Aussagen liegen deshalb frühestens erst nach einem Jahr vor.

Osteodensitometrische Methoden zur Erkennung des Knochendichteverlustes sind aufwendig, kostenintensiv und mit Strahlenbelastung für den Patienten verbunden. Zudem ist die Osteodensitometrie nicht zwischen verschiedenen Geräten übertragbar, die Meßverfahren sind nicht standardisiert. Es existieren zur Zeit keine anerkannten alternativen Methoden mit gleichwertiger Aussagefähigkeit.

In der Literatur (Garnero, P. und Delmas, P. D. "Biochemical Markers of Bone Turnover", 1988, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, Vol. 27 No 2, Seite 303-322) werden Laborparameter, die in besonderem Maße mit dem Knochendichteverlust assoziiert sind (Bonemarker), weitreichend hinsichtlich ihrer Eignung zur quantitativen Beschreibung des Knochendichteverlustes untersucht. Solche Parameter aus dem Zellanteil (Osteoblasten), aus der organischen Matrix des Knochens (Kollagen, nichtkollagenen Proteine) oder aus den anorganischen Knochenbestandteilen können zwar Hinweise auf die Knochendichteverluste geben, die Auswertungsverfahren erreichen aber bislang nicht eine vergleichbare Leistungsfähigkeit gegenüber der Osteodensitometrie. Damit kann der Vorteil der Einfachheit dieser Parameterbestimmung im Serum oder Urin nicht genutzt werden.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste zu entwickeln, das weniger kostenintensiv ist, ohne Strahlenbelastung der Patienten auskommt und dessen Zeitraum zur Aussage zum Wechselspiel von Knochenab- und Knochenaufbauprozessen verkürzt wird.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß auf elektronischen Speichermedien vorliegende Meßwerte von realen oder mathematisch simulierten Verlaufsprozessen von Knochendichteverlusten, die die zeitliche Abhängigkeit von Laborparametern zur praktisch oder theoretisch bekannten klinischen Symptomatik widerspiegeln, als Referenzwerte über den Verlaufsprozeß verwendet werden, daß über verbreitete Labortechnik aus Serum- oder aus Urinproben Meßwerte von Bonemarkern über Schritte der Probenaufbereitung, wie

- Versetzen mit Antikörpern
- Inkubationsschritte
- Trennverfahren
- Einsetzen in Analysetechnik

ermittelt werden, die mit dem Knochendichteverlust assoziieren und über eine Eingabemaske auf einen elektronischen Datenspeicher geschrieben werden, zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste verwendet werden, wobei

- a) zum Analysezeitpunkt über eine Abfragefunktion der Datenbank alle N verfügbaren patientenbezogenen Verlaufsdaten aus dem Datenspeicher kopiert und für die weitere Verarbeitung bereitgestellt werden (Meßwerte $M(t_n; k)$ der K im Labor nach Verfahrensschritt x ermittelten Bonemarker zu den Zeitpunkten $t_1 \dots t_n$);
- b) die Meßwerte der Bonemarker bezüglich der ersten Zeile in der Tabelle nach der Gleichung

$$M^*(t_n; k) = \frac{M(t_n; k) - M(t_1; k)}{M(t_1; k)} \quad k=1, \dots, K; n=1, \dots, N$$

normiert werden, und der zeitliche Verlauf der Messungen in Monate umgerechnet wird;

- c) der normierte Meßwert in eine skalare Größe $D(t_n)$ zur gradierten Beschreibung des Knochendichteverlaufes umgewandelt wird, wobei als Funktion zur gradierten Beschreibung des Verlaufs die Beziehung

$$D(t_n) = \sqrt{\sum_{k=1}^K w_k \cdot (M^*(t_n; k))^2}$$

verwendet wird;

- d) aus den ermittelten Verlaufsbewertungen durch Interpolation Verlaufsbewertungen für diejenigen Zeitabschnitte nach

$$D^*(t) = \frac{(t_n - t) \cdot D(n-1) + (t - t_{n-1}) \cdot D(n)}{t_n - t_{n-1}} \quad t \in [t_{n-1}, t_n]$$

berechnet werden, für die Referenzwerte verfügbar sind;

- e) aus den interpolierten Verlaufsbewertungen Ähnlichkeitsmaßzahlen errechnet werden, wobei man zur Berechnung einer Ähnlichkeitsmaßzahl zwischen den zu untersuchenden Daten und allen auf dem Datenspeicher verfügbaren

baren Referenzwerten die Funktion

$$A_j(t) = \sum_{m=1}^M \frac{t_m}{t_M} \cdot V_m \cdot (R_j(t_m - D^*(t_m)))^2,$$

nutzt und dabei Ähnlichkeitsmaßzahlen zu den Referenzwerten und zu den Zeitpunkten in Monaten findet;

f) aus den Ähnlichkeitsmaßzahlen zu allen Referenzwerten solche Referenzwerte ermittelt werden, die im mathematischen Sinne eine hohe Ähnlichkeit aufweisen, wie die Ähnlichkeiten:

$$A^* = \min_{j=1, \dots, J} \{A_j\}$$

positive Alternative (+)

$$A^+ = \min_{j=1, \dots, J, A_j \neq A^*, R_j(t(N)) > D(t(N))} \{A_j\}$$

negative Alternative (-)

$$A^- = \min_{j=1, \dots, J, A_j \neq A^*, R_j(t(N)) < D(t(N))} \{A_j\}$$

mit anschließender Ausgabe der Typ-Beschreibung als Textbaustein für die Situationsbeschreibung;

g) aus diesen drei Referenzverläufen die Vorhersage abgeleitet wird, wobei man den Vorhersagewert zum Zeitpunkt t die Größe

$$R(t) = \frac{1}{\sum_{i=1}^3 B_i} \cdot \sum_{j=1}^3 \left(\left(\sum_{i=1}^3 B_i - B_j \right) \cdot R_j(t) \right)$$

verwendet, wenn $B_1 = A^*$, $B_2 = A^+$, $B_3 = A^-$ gesetzt sind;

h) die Freiheitsgrade bei der Spezifikation des Modells, gegeben als Funktionsparameter im funktionellen Zusammenhang von $D(t_n)$ und $A_j(t)$ durch Standardvorgaben belegt werden und durch statistische Analyse der Referenzwerte an die praktische Erfahrung zur Optimierung der quantitativen Vorhersage des Knochendichteverlustes angepaßt werden;

i) der Zeitpunkt errechnet wird, an dem nach dieser Vorhersagestrategie die prozentuale Abweichung größer als ein vorgegebener Schwellwert ist, wobei dieser Zeitpunkt Ausgangspunkt für die Planung des folgenden Untersuchungstermines ist.

Vorteilhaft ist es, daß Freiheitsgrade, gegeben als Funktionsparameter im funktionellen Zusammenhang von $D(t_n)$ und $A_j(t)$; durch die mathematische Methode der kleinsten Fehlerquadrate so ausgefüllt werden, daß vorgegebene Reihenfolgen für Referenzwerte bestmöglichst berücksichtigt werden.

Die verwendeten Referenzwerte können Werte aus einem mathematisch-analytischen angenommenen Verlauf (Exponentialfunktion), erfahrungsbegründete Werte aus fiktiv angenommenen Verlaufsprozessen und konkrete Meßwerte von Patienten mit bekannten Verlaufssituationen sein.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert:

Als Bonemarker werden Osteocalcin, Parathormon und alkalische Phosphatase genutzt. Über verbreitete Labortechnik (HPLC, RIA, ELISA) werden aus Serum- oder Urinproben Meßwerte für die Bonemarker ermittelt. Dazu sind Schritte der Probenaufbereitung, wie

- Versetzen mit Antikörpern
- Inkubationsschritte
- Trennverfahren

- Einsetzen in Analysetechnik notwendig, um nach dem Meßvorgang einen quantitativen Wert in der parameter-spezifischen Einheit als Monitor-/ Druckerausgabe oder als elektronisch verfügbarer Zahlenwert zu erhalten. Diese ermittelten Laborwerte werden über eine Eingabemaske auf einen elektronischen Datenspeicher geschrieben. Voraussetzung für das Verfahren ist, daß Referenzwerte bekannt sind. Referenzwerte können theoretisch berechnete Werte aus einem mathematisch-analytischen angenommenen Verlauf (Exponentialfunktion) oder erfahrungsbegründete Werte aus fiktiv angenommenen Verlaufsprozessen bzw. konkrete Meßwerte von Patienten mit bekannten Verlaufssituationen sein. Diese Referenzwerte liegen für gegebene Zeitpunkte vor und können nur im Rahmen des damit erfaßten Zeithorizontes in die Analyse eingehen. Im Ausführungsbeispiel wird die Exponentialfunktion $R(t) = a \cdot (1 - e^{-b \cdot t})$ für die Beschreibung der Knochendichteverluste benutzt. Die Parameter a und b beschreiben dann die Geschwindigkeit und den Grad des Verlustes (t in Monaten). Einige Referenzbeispiele sind in folgender Tabelle ausgeführt:

Monate nach Erstmes- sung	Typ 0 a = 0	Typ I a = 1 b = 0.01	Typ II a = 0.5 b = 0.05	Typ III a = 0.5 b = 0.1	Typ IV a = 2 b = 0.01	Typ V a = 1 b = 0.05	Typ VI a = 2 b = 0.05
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.06	0.13	0.23	0.12	0.26	0.52
12	0.00	0.11	0.23	0.35	0.23	0.45	0.90
18	0.00	0.16	0.30	0.42	0.33	0.59	1.19
24	0.00	0.21	0.35	0.45	0.43	0.70	1.40
30	0.00	0.26	0.39	0.48	0.52	0.78	1.55
36	0.00	0.30	0.42	0.49	0.60	0.83	1.67
42	0.00	0.34	0.44	0.49	0.69	0.88	1.76
48	0.00	0.38	0.45	0.50	0.76	0.91	1.82
54	0.00	0.42	0.47	0.50	0.83	0.93	1.87
60	0.00	0.45	0.48	0.50	0.90	0.95	1.90

Es folgen die Arbeitsschritte:

a) die ermittelten Meßwerte und von drei weiteren davorliegenden Meßzeitpunkten werden tabellarisch erfaßt;

Lfd.Nr.	Datum	Osteocalcin in ug/l	PTH in ng/l	AP in U/L
1	30.05.96	9.8	24.8	90
2	29.01.97	10.9	34.6	86
3	16.02.98	12.6	32.0	104
4	02.03.99	12.4	34.0	107

Meßwerte $M(t_n; k)$ für $n = 1, \dots, 4$ und $k = 1, \dots, 3$

b) die Meßwerte werden bezüglich der ersten Zeile in der Tabelle nach der Gleichung

$$M^*(t_n; k) = \frac{M(t_n; k) - M(t_1; k)}{M(t_1; k)}$$

normiert, und der zeitliche Abstand der Messungen wird in Monate umgerechnet.

Lfd.Nr.	Monat	$M^*(t; 1)$	$M^*(t; 2)$	$M^*(t; 3)$
1	0.0	0.00	0.00	0.00
2	8.0	0.11	0.40	-0.04
3	20.6	0.29	0.29	0.16
4	33.1	0.27	0.37	0.19

Normierte Meßwerte $M^*(t_n; k)$ für $n = 1, \dots, 4$ und $k = 1, \dots, 3$

c) der normierte Meßwert wird in eine skalare Größe zur gradierten Beschreibung des Knochendichteverlustes umgewandelt, wobei als Funktion der gradierten Beschreibung des Verlaufes die Beziehung

$$D(t_n) = \sqrt{\sum_{k=1}^K w_k \cdot (M^*(t_n; k))^2}$$

verwendet ($K = 3; n = 1, \dots, 3$). Unter Standardansatz wird in natürlicher Weise die Festlegung $w = 1$ für alle Wichtigkeitsfaktoren verstanden;

Verlaufsbewertungen zum Zeitpunkt t

d) Aus den ermittelten Verlaufsbewertungen werden durch Interpolation Verlaufsbewertungen für diejenigen Zeitabschnitte nach

$$D^*(t) = \frac{(t_n - t) \cdot D(n-1) + (t - t_{n-1}) \cdot D(n)}{t_n - t_{n-1}}, t \in [t_{n-1}, t_n]$$

berechnet werden, für die Referenzwerte verfügbar sind:

Interpolierte Verlaufsbewertungen zu fiktiven Meßzeitpunkten im 6-Monate-Abstand

e) aus den interpolierten Verlaufsbewertungen werden Ähnlichkeitsmaßzahlen errechnet, wobei man zur Berechnung einer Ähnlichkeitsmaßzahl zwischen den zu untersuchenden Daten und allen auf dem Datenspeicher verfügbaren Referenzwerten die Funktion

$$A_j(t) = \sum_{m=1}^M \frac{t_m}{t_M} \cdot V_m \cdot (R_j(t_m - D \cdot (t_m)))^2, j = 1, \dots, 6; M = 6,$$

nutzt und dabei folgende Ähnlichkeitsmaßzahlen findet. Unter Standardansatz wird in natürlicher Weise die Festlegung $V = 1$ für alle Wichtungsfaktoren verstanden.

Monat		Typ 0	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV	Typ V	Typ VI
0								
6	0.32	0.10	0.07	0.04	0.01	0.04	0.00	0.04
12	0.43	0.24	0.14	0.06	0.01	0.06	0.00	0.24
18	0.44	0.36	0.17	0.06	0.01	0.05	0.02	0.72
24	0.47	0.48	0.19	0.06	0.01	0.04	0.07	1.41
30	0.49	0.63	0.21	0.06	0.00	0.03	0.14	2.25

Ähnlichkeitsmaßzahlen zu allen Referenzwerten und zu allen Zeitpunkten bis 30 Monate.

Die Berechnungsvorschrift stellt ausdrücklich keine Schätzfunktion der Parameter a und b der Exponentialfunktion dar, da allgemeine Referenzwerte nicht dieser Vorschrift genügen müssen;

f) aus den Ähnlichkeitsmaßzahlen zu allen Referenzwerten solche Referenzwerte ermittelt werden, die im mathematischen Sinne eine hohe Ähnlichkeit aufweisen, wie die Ähnlichkeiten größte Ähnlichkeit

$$A^* = \min_{j=1, \dots, J} \{A_j\} = 0,00$$

positive Alternative (+)

$$A^+ = \min_{j=1, \dots, J, A_j \neq A^*, R_j(t_N) > D(t_N)} \{A_j\} = 0,03$$

negative Alternative (-)

$$A^- = \min_{j=1, \dots, J, A_j \neq A^*, R_j(t_N) < D(t_N)} \{A_j\} = 0,06$$

Gemäß dieser Auswahlvorschrift wird der Typ III als der Referenzwert erkannt sowie der Typ IV und der Typ II als positiver bzw. negativer alternativer Referenzwert ausgewählt:

g) Aus diesen drei Referenzverläufen wird die Vorhersage abgeleitet. Setzt man zur Vereinfachung der Schreibweise $B_1 = A^*$, $B_2 = A^+$, $B_3 = A^-$, so wird als Vorhersagewert zum Zeitpunkt t die Größe

$$R(t) = \frac{1}{\sum_{i=1}^3 B_i} \cdot \sum_{j=1}^3 \left(\left(\sum_{i=1}^3 B_i - B_j \right) \cdot R_j(t) \right)$$

verwandt.

h) die Freiheitsgrade bei der Spezifikation des Modelles, gegeben als Funktionsparameter im funktionellen Zusammenhang von $D(t_n)$ und $A_j(t)$; werden durch Referenzwerte ausgefüllt, um eine quantitative Vorhersage des Knochendichteverlustes zu erreichen;

Monat	Vorhersage für Typ III	Vorhersage für Alternative (+)	Vorhersage für Alternative (-)	Vorhersage wert R(t)	Abweichung von Vorhersage in %
36	0.49	0.60	0.42	0.52	6.1
42	0.49	0.69	0.44	0.55	12.2
48	0.50	0.76	0.45	0.58	16.0
54	0.50	0.83	0.47	0.61	22.0
60	0.50	0.90	0.48	0.63	26.0

Vorhersagewert

Die Aussagesicherheit dieser Vorhersage wird anhand der prozentualen Abweichung des mittleren Vorhersagewertes R(t) unter alleiniger Verwendung des mit den Ähnlichkeitsmaßwertzahlen A_j ermittelten geeigneten Referenzwertes, im Ausführungsbeispiel Vorhersage für Typ III, der die größte Ähnlichkeit A* aufweist, charakterisiert.

i) Es wird der Zeitpunkt errechnet, an dem nach dieser Vorhersagestrategie die prozentuale Abweichung größer als ein vorgegebener Schwellwert ist, wobei dieser Zeitpunkt der Ausgangspunkt für die Planung des folgenden Untersuchungstermines ist. Dazu wird dieser Wert über Monitor oder Drucker ausgegeben sowie über Datenfernübertragung an den behandelnden Arzt übermittelt. Beim vorliegenden Ausführungsbeispiel wird der Schwellwert mit 10% Abweichung angenommen. Man findet dann nach 40 Monaten nach der Erstmessung erstmalig eine größere Abweichung als 10%. Der nächste Zeitpunkt für die Wiederholungsmessung sollte also nicht später als 7 Monate nach der Ermittlung der Meßwerte für die Bonemarker liegen.

Monat	Vorhersage für Typ III	Vorhersage für Alternative (+)	Vorhersage für Alternative (-)	Vorhersage wert R(t)	Abweichung von Vorhersage in %
40	0.49	0.66	0.43	0.54	10.0

Abweichung der Vorhersagewerte größer als 10 %

Patentansprüche

1. Verfahren zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste, **dadurch gekennzeichnet**, daß auf elektronischen Speichermedien vorliegende Meßwerte von realen oder mathematisch simulierten Verlaufsprozessen von Knochendichteverlusten, die die zeitliche Abhängigkeit von Laborparametern zur praktisch oder theoretisch bekannten klinischen Symptomatik widerspiegeln, als Referenzwerte über den Verlaufsprozeß verwendet werden, daß über verbreitete Labortechnik aus Serum- oder aus Urinproben Meßwerte von Bonemarkern über Schritte der Probenaufbereitung, wie

- Versetzen mit Antikörpern
- Inkubationsschritte
- Trennverfahren
- Einsetzen in Analysetechnik

ermittelt werden, die mit dem Knochendichteverlust assoziieren und über eine Eingabemaske auf einen elektronischen Datenspeicher geschrieben werden, zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste verwendet werden, wobei

- a) zum Analysezeitpunkt über eine Abfragefunktion der Datenbank alle N verfügbaren patientenbezogenen Verlaufsdaten aus dem Datenspeicher kopiert und für die weitere Verarbeitung bereitgestellt werden (Meßwerte M(t_n; k) der K im Labor nach Verfahrensschritt x ermittelten Bonemarker zu den Zeitpunkten t₁ ... t_n);
- b) die Meßwerte der Bonemarker bezüglich der ersten Zeile in der Tabelle nach der Gleichung

$$M^*(t_n; k) = \frac{M(t_n; k) - M(t_1; k)}{M(t_1; k)} \quad k=1, \dots, K; n=1, \dots, N$$

normiert werden, und der zeitliche Verlauf der Messungen in Monate umgerechnet wird;

- c) der normierte Meßwert in eine skalare Größe D(t_n) zur gradierten Beschreibung des Knochendichteverlaufes umgewandelt wird, wobei als Funktion zur gradierten Beschreibung des Verlaufs die Beziehung

$$D(t_n) = \sqrt{\sum_{k=1}^K w_k \cdot (M^*(t_n; k))^2}$$

verwendet wird;

d) aus den ermittelten Verlaufsbewertungen durch Interpolation Verlaufsbewertungen für diejenigen Zeitabschnitte nach

$$D^*(t) = \frac{(t_n - t) \cdot D(n-1) + (t - t_{n-1}) \cdot D(n)}{t_n - t_{n-1}}, t \in [t_{n-1}, t_n]$$

berechnet werden, für die Referenzwerte verfügbar sind;

e) aus den interpolierten Verlaufsbewertungen Ähnlichkeitsmaßzahlen errechnet werden, wobei man zur Berechnung einer Ähnlichkeitsmaßzahl zwischen den zu untersuchenden Daten und allen auf dem Datenspeicher verfügbaren Referenzwerten die Funktion

$$A_j(t) = \sum_{m=1}^M \frac{t_m}{t_M} \cdot V_m \cdot (R_j(t_m) - D^*(t_m))^2,$$

nutzt und dabei Ähnlichkeitsmaßzahlen zu den Referenzwerten und zu den Zeitpunkten in Monaten findet;

f) aus den Ähnlichkeitsmaßzahlen zu allen Referenzwerten solche Referenzwerte ermittelt werden, die im mathematischen Sinne eine hohe Ähnlichkeit aufweisen, wie die Ähnlichkeiten:

$$A^* = \min_{j=1, \dots, J} \{A_j\}$$

positive Alternative (+)

$$A^+ = \min_{j=1, \dots, J, A_j \neq A^*, R_j(t(N)) > D(t(N))} \{A_j\}$$

negative Alternative (-)

$$A^- = \min_{j=1, \dots, J, A_j \neq A^*, R_j(t(N)) < D(t(N))} \{A_j\}$$

mit anschließender Ausgabe der Typ-Beschreibung als Textbaustein für die Situationsbeschreibung;

g) aus diesen drei Referenzverläufen die Vorhersage abgeleitet wird, wobei man den Vorhersagewert zum Zeitpunkt t die Größe

$$R(t) = \frac{1}{\sum_{i=1}^3 B_i} \cdot \sum_{j=1}^3 \left(\left(\sum_{i=1}^3 B_i - B_j \right) \cdot R_j(t) \right)$$

verwendet, wenn $B_1 = A^*$, $B_2 = A^+$, $B_3 = A^-$ gesetzt sind;

h) die Freiheitsgrade bei der Spezifikation des Modells, gegeben als Funktionsparameter im funktionellen Zusammenhang von $D(t_n)$ und $A_j(t)$ durch Standardvorgaben belegt werden und durch statistische Analyse der Referenzwerte an die praktische Erfahrung zur Optimierung der quantitativen Vorhersage des Knochendichteverlustes angepaßt werden;

i) der Zeitpunkt errechnet wird, an dem nach dieser Vorhersagestrategie die prozentuale Abweichung größer als ein vorgegebener Schwellwert ist, wobei dieser Zeitpunkt Ausgangspunkt für die Planung des folgenden Untersuchungstermines ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Freiheitsgrade, gegeben als Funktionsparameter im funktionellen Zusammenhang von $D(t_n)$ und $A_j(t)$; durch die mathematische Methode der kleinsten Fehlerquadrate so ausgefüllt werden, daß vorgegebene Reihenfolgen für Referenzwerte bestmöglichst berücksichtigt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Referenzwerte verwendet werden, die berechnete Werte aus einem mathematisch-analytischen angenommenen Verlauf (Exponentialfunktionen) sind.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Referenzwerte verwendet werden, die erfahrungsbe gründete Werte aus fiktiv angenommenen Verlaufsprozessen sind.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Referenzwerte verwendet werden, die konkrete Meßwerte von Patienten mit bekannten Verlaufssituationen sind.

- Leerseite -